

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА ДЛЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ ЖИЗНИ ОСТРУЮ ОЧАГОВУЮ ПНЕВМОНИЮ

ЗУЕВА О.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра педиатрии ФПК и ПК

Резюме. В ходе нашей работы обследовано 45 детей раннего возраста с острой очаговой пневмонией. При оценке иммунного статуса было выявлено снижение показателей CD3+Т-общих, CD4+Т-хелперов, CD22+-, CD25+-лимфоцитов, ИРИ, уровня IgA в сыворотке крови, повышение CD8+Т-супрессоров, IgM и IgG ($p<0,05$). После проведенного лечения нормализации измененных показателей иммунитета к моменту выздоровления не было обнаружено. Всех пациентов мы разделили на две группы: первая группа получала стандартную схему реабилитации, опытная – ликопид с целью иммунокоррекции в амбулаторных условиях. В опытной группе мы получили повышение показателей общего иммунитета и достижение нормативных значений; снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение первого года после перенесенной пневмонии. В контрольной группе показатели иммунитета оставались на достаточно низком уровне ($p<0,05$), частота случаев острой респираторной инфекции была высокой.

Ключевые слова: дети, пневмония, иммунитет, ликопид.

Abstract. During of our research we investigated 45 young children with acute lobular pneumonia. While estimating immune status of the patients the reduction of CD3+-, CD4+-, CD22+-, CD25+-lymphocytes, level of IgA in blood and increase the level of CD8+- lymphocytes, IgM and IgG. After the treatment rates of humoral and cellular immunity had left on low levels. The all of children have been divided in 2 groups: first group of the traditional reablement and research group of the immunocorrection of lycopid in the ambulance. In the research group indicators of general immunity have raised and become normal ($p<0,05$), and the morbidity of acute respiratory viral infections had decreased. In the first group indicators of cellular and humoral immunity have left on low levels, there are many cases of ARVI.

Адрес: г. Витебск, ул.П.Бровки, 3-2-102,
д.тел. 26-02-52 , моб. +37529306-49-09. -
Зуева О.С.

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы традиционно применяются антибиотики и химиотерапевтические препараты. Тем не менее, часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на нее надежд. Это объясняется, прежде всего, резистентностью многих микроорганизмов к лекарственным средствам, имеющимся в арсенале практической медицины. Появление новых поколений антибиотиков сопровождается немедленным возникновением новых устойчивых штаммов. Также не следует упускать из виду и многочисленные побочные эффекты антибактериальных препаратов и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие и пр. Кроме того, указанная терапия имеет выраженное побочное действие. Развивающийся после курса антибиотикотерапии синдром «иммунологической недостаточности» может привести как к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания, так и возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы [1, 7, 8].

Рядом исследований доказано участие иммунологических механизмов в патогенезе заболеваний легких, в том числе и в развитии острой пневмонии. Этот факт нашел отражение в серии работ по внедрению в схемы лечения острой пневмонии иммуномодуляторов для предупреждения прогрессивного нарушения функций органов дыхания, повторных заболеваний и хронизации процесса у пациентов с указанной патологией. Однако единого мнения по вопросу эффективной иммунореабилитации, а точнее оптимальному выбору иммуномодулирующего препарата для лечения и реабилитации пациентов с острой пневмонией, по настоящее время не существует [2, 3, 5, 6].

В связи с этим является актуальным изучение иммунологического статуса и путей его коррекции у детей с острыми пневмониями: для повышения эффективности этиотропной терапии и снижения побочных эффектов, проявляющихся в ходе ее применения; повышения функциональной активности собственной иммунной системы и ускорения восстановления ее нарушенных звеньев; снижения вероятности развития иммунодефицита.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности применения ликопида для иммунореабилитации детей, перенесших в период новорожденности и первых шесть месяцев жизни острую очаговую пневмонию.

Методы

Нами обследовано 45 детей в возрасте от 2 недель жизни до 6 месяцев, находившихся на лечении по поводу острой очаговой пневмонии в инфекционном боксированном отделении Витебской областной детской клинической больницы. Диагноз острой пневмонии был выставлен на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и подтвержден рентгенологическим исследованием органов грудной клетки. Всем пациентам были проведены общеклинические, общелабораторные и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгенографическое обследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, органов брюшной полости и вилочковой железы).

Иммунологическое исследование проводилось в периоды максимальных клинических проявлений и на момент выздоровления. Включало в себя: определение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, $CD22^{+}$ -, $CD25^{+}$ -рецепторам лимфоцитов, концентрации IgG, IgM, IgA в сыворотке кроки по Манчини [9, 10]. После выписки из стационара все дети находились под наблюдением в течение года после перенесенной острой пневмонии.

Изучение анамнеза пациентов показало, что со стороны матерей детей с очаговыми пневмониями часто отмечалась хроническая патология урогенитального тракта (носительство хламидийной инфекции выявлено в 12% случаев, вируса простого герпеса в 5%, у 9% матерей имел место хронический пиелонефрит с обострениями во время настоящей беременности).

При анализе акушерского анамнеза в исследовательской группе было отмечено наличие у матерей 3% самопроизвольных выкидышей, 15% медицинских аборт, у 67 % женщин выявлено отягощенное течение настоящей беременности: токсикозы первой половины беременности в 11% случаев, гестоз легкой и средней степени в 3%, у 31% женщин беременность протекала с угрозой прерывания, в 15 % случаев закончилась преждевременными родами. 13% женщинам во второй половине беременности при УЗИ плода был выставлен синдром задержки внутриутробного развития плода, потребовавший стационарного лечения.

Из соматической патологии у матерей отмечались: анемия I степени у 8%, бронхиальная астма средней степени тяжести у 5%, эндемический зоб I степени встречался в 4% случаев. 5% перенесли во время беременности ОРВИ, 2% женщин госпитализировались по поводу острой пневмонии. Курили во время беременности 5% матерей, 2% злоупотребляли алкоголем.

У 12% детей в анамнезе были указания на ранее перенесенные ОРВИ, в виде ринита и/или фарингита, в 6% случаев дети лечились амбулаторно по поводу острых бронхитов. 5% детей в возрасте до 2 месяцев перенесли острую двустороннюю пневмонию.

Результаты, полученные в ходе иммунологического исследования, выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали при помощи t критерия Стьюдента.

В качестве контроля показателей иммунитета использованы результаты обследования 20 детей, поступивших в хирургическое отделение детской больницы для планового оперативного вмешательства по поводу паховых и пупочных грыж.

Результаты исследования и обсуждение

Изучение клеточного и гуморального иммунитета у пролеченных детей показали отсутствие полной нормализации показателей к периоду выздоровления. У пациентов с острой очаговой пневмонией имело место статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания $CD3^{+}T$ -общих, $CD4^{+}T$ -хелперов, $CD22^{+}$ -лимфоцитов по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение супрессорного звена T-клеточного иммунитета (рисунок 1).

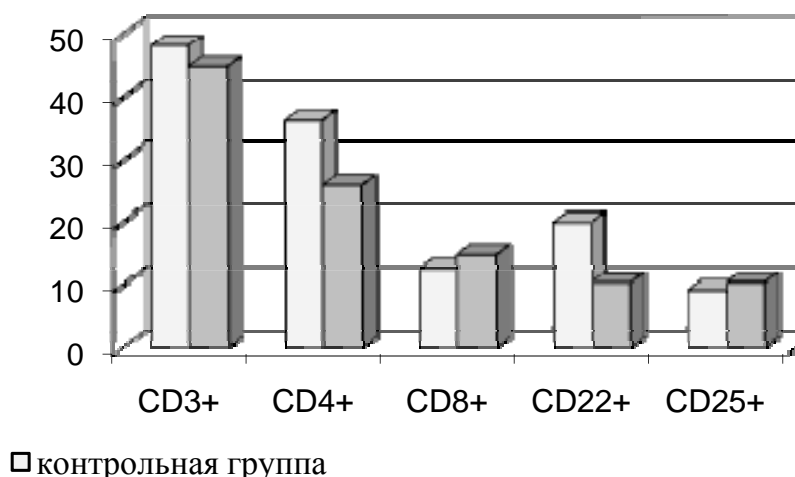


Рис.1. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей контрольной группы и пациентов с острой очаговой пневмонией в период выздоровления

Уровень сывороточного иммуноглобулина А у пациентов был несколько ниже нормативного значения ($0,59 \pm 0,125$ г/л и $0,65 \pm 0,32$ г/л соответственно), отмечалась гиперпродукция IgM и IgG.

Учитывая полученные данные, мы выделили из группы детей 20 пациентов, которым с целью иммунокоррекции измененных показателей системы иммунитета амбулаторно был рекомендован ликопид [4]. Препарат назначался в дозе 1 мг в сутки, курсом на 10 дней.

В качестве критериев для оценки эффективности применения ликопида были использованы: клинические критерии (частота эпизодов острой респираторной вирусной инфекции у ребенка в течение первого года после перенесенной пневмонии, длительность одного случая ОРВИ, осложненное течение инфекции) и иммунологические критерии (субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови).

Анализ клинической эффективности иммунореабилитации выявил в подгруппе с ликопидом сокращение частоты эпизодов ОРВИ в течение первого года после перенесенной острой пневмонии. Так у 75% детей в первые шесть месяцев после выписки из стационара не было зарегистрировано ни одного эпизода острой респираторной инфекции. В 25% случаев имело место однократное обращение за медицинской помощью по поводу указанной патологии. Средняя частота эпизодов ОРВИ за год на фоне приема ликопида составила $3,2 \pm 0,12$ дня. Учащения эпизодов заболевания или ухудшения состояния на фоне применения ликопида не отмечалось. В то время как у детей без ликопида за год регистрировалось в среднем $6,3 \pm 0,25$ случаев ОРВИ. Причем пятеро детей в связи с тяжестью течения респираторной инфекции, а также в результате развития осложнений (острой пневмонии – двое человек) были госпитализированы в профильные отделения детской и инфекционной больницы.

У детей, получавших ликопид амбулаторно, в среднем сокращалась продолжительность одного эпизода ОРВИ до $4,5 \pm 0,25$ суток, в отличие от пациентов без иммунореабилитации, где длительность случая респираторной инфек-

ции составляла $7,1 \pm 0,12$ дней. Кроме того, непосредственно на фоне приема ликопида положительная динамика в клиническом состоянии больных достигалась быстрее, чем при использовании только традиционных средств, снижалась потребность в назначении антибиотиков.

У пациентов без иммунокоррекции в 60% случаев каждый эпизод ОРВИ сопровождался выраженным интоксикационным синдромом (лихорадкой выше 38°C , ухудшением общего самочувствия), яркой клинической картиной. У 89% детей лечение острой респираторной инфекции требовало включения антибактериальной терапии. А если учесть, что частота эпизодов ОРВИ в течение первого года после перенесенной острой пневмонии в группе пациентов без использования ликопида для реабилитационных мероприятий равна $6,3 \pm 0,25$ дням, то каждый ребенок получил за год не менее шести курсов антибактериальных препаратов, что, безусловно, может способствовать формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

При исследовании через пять – шесть месяцев после выписки из стационара иммунного статуса пациентов, получавших ликопид, и детей, реабилитация которых проводилась по общепринятой схеме без использования иммуномодулятора, были получены результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение показателей иммунологического статуса у детей, получавших ликопид, и детей, которым в реабилитационный период, данный препарат не назначался

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	Группа детей без ликопида (n=13)	Группа детей с ликопидом (n=12)
		M \pm m	M \pm m	M \pm m
CD3 ⁺	%	48,83 \pm 1,2	44,2 \pm 1,23 [*]	47,5 \pm 1,6 ^{**}
	$\times 10^9/\text{л}$	2,83 \pm 0,13	2,53 \pm 1,13 [*]	2,75 \pm 0,22 ^{**}
CD4 ⁺	%	36,3 \pm 0,87	29,4 \pm 1,7 [*]	34,1 \pm 0,58 ^{**}
	$\times 10^9/\text{л}$	1,63 \pm 0,2	1,33 \pm 0,48 [*]	1,5 \pm 0,15 ^{**}
CD8 ⁺	%	12,5 \pm 1,2	14,15 \pm 1,4 [*]	12,9 \pm 0,85 ^{**}
	$\times 10^9/\text{л}$	0,35 \pm 0,22	0,79 \pm 0,52 [*]	0,54 \pm 0,15 ^{**}
CD22 ⁺	%	19,8 \pm 0,2	14,35 \pm 1,1 [*]	18,2 \pm 0,6 ^{**}
	$\times 10^9/\text{л}$	1,15 \pm 0,24	0,92 \pm 0,25 [*]	1,1 \pm 0,22 ^{**}
CD25 ⁺	%	9,1 \pm 2,5	10,2 \pm 1,15 [*]	10,1 \pm 0,85
	$\times 10^9/\text{л}$	0,53 \pm 0,1	0,58 \pm 0,24	0,55 \pm 0,15
ИРИ		2,9	2 [*]	2,6 ^{**}
IgA	г/л	0,65 \pm 0,32	0,56 \pm 0,1 [*]	0,8 \pm 0,15 ^{**}
IgM	г/л	0,82 \pm 0,41	1,12 \pm 0,15 [*]	1,1 \pm 0,22
IgG	г/л	6,5 \pm 2,25	10,3 \pm 1,8 [*]	11,9 \pm 0,7

Примечание:

1* - достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$) между показателями контрольной группы и группы детей без применения ликопида;

2** - отличие между показателями группы без ликопида и группой пациентов, получавших ликопид ($p < 0,05$).

Установлено, что в группе пациентов, получавших ликопид, по сравнению с пациентами, у которых в реабилитационный период препарат не применялся, имело место статистически достоверное повышение относительных и абсолютных показателей $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD22^{+}$ -лимфоцитов ($p < 0,05$), снижение относительного и абсолютного значения $CD8^{+}$ T-супрессоров, которые достигли нормативных показателей для данной возрастной группы. Уровень сывороточного IgA у пациентов с ликопидом был статистически достоверно увеличен по сравнению с группой детей без иммунореабилитации, а также по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Показатели иммуноглобулинов М и G были повышены по сравнению с нормативными значениями, однако не отличались от концентрации, определяемой у детей, не получавших ликопид в период реабилитации ($p < 0,05$).

У детей, перенесших острую очаговую пневмонию и не получивших с целью реабилитации ликопид, в первые шесть месяцев после заболевания имела место тенденция к улучшению относительных и абсолютных значений показателей общего иммунитета, однако отсутствовала их полная нормализация. Что объясняет высокий уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями у данных пациентов в течение первого года после перенесенной острой очаговой пневмонии и позволяет отнести этих детей к группе высокого риска развития инфекционных заболеваний бронхолегочной системы и неблагоприятного течения инфекций респираторного тракта.

Заключение

По данным проведенного нами исследования можно сделать вывод, что иммунологические изменения, выявленные у детей первого полугодия жизни с острой очаговой пневмонией, относятся к проявлениям вторичного иммунодефицита, так как сохраняются измененными после выздоровления детей и не восстанавливаются до нормативных значений.

Подключение в реабилитационный период ликопида повышает качество лечения данной категории пациентов, так как обеспечивает статистически достоверную ($p < 0,05$) нормализацию показателей общего иммунитета, не достигших нормативных значений к моменту выздоровления; снижает частоту эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в первый год после заболевания пневмонией; значительно улучшает клиническую картину и укорачивает продолжительность каждого случая ОРВИ, тем самым снижает потребность в назначении антибиотиков и длительность антибактериальной терапии у данной категории пациентов. В итоге сокращаются затраты на лечение и реабилитацию детей с острой очаговой пневмонией, что обеспечивает существенный экономический эффект.

Литература

1. Вторичные иммунодефицитные болезни / Д. К. Новиков [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8-27.
2. Земсков, А. М. Иммунокоррекция при заболеваниях легких / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золоедов // Иммунология. – 1998. – № 4 – С. 40-45.
3. Иммунологическая эффективность комбинированной иммуномодулирующей терапии детей раннего возраста с острой пневмонией / В. М. Земсков [и др.] // Педиатрия. – 1993. – № 4. – С. 32–35.
4. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии: методическое пособие для врачей / Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва: Пептек, 2005. – 27 с.
5. Кириллов, В. И. Клиническая практика и перспективы иммунокорригирующей терапии в педиатрии / В. И. Кирилов // Практ. врач. – 1998. – № 12. – С. 9-12.
6. Муала, Ш. М. Иммунореабилитация ронколейкином и рибомунилом детей с затяжными пневмониями / Ш. М. Муала, В. И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 4. – С. 28-30.
7. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
8. Новиков, Д. К. Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммунореабилитация / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 3. – С. 7-17.
9. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология аллергология инфектология. – 2000. – № 2. – С. 31-33.
10. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – М.: Витебск. мед.ин-т, 1996. – 282 с.